

Komplexchemische Untersuchungen mit Penicillin und penicillinähnlichen Verbindungen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ANTON GEORGES WEISS

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1957

Komplexchemische Untersuchungen mit Penicillin und penicillinähnlichen Verbindungen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ANTON GEORGES WEISS

aus Basel



BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1957

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professor Dr. *H. Erlenmeyer* und PD. Dr. *S. Fallab*.

Basel, den 11. Dezember 1956.

Prof. *Becker*
Dekan.

Herrn *Anton Weiss* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 11. Dez. 1956 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 11. Dez. 1956 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Komplexchemische Untersuchungen mit Penicillin
und penicillinähnlichen Verbindungen*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Das Komplexbildungsvermögen von acylierten Aminosäuren

J. Schubert hat in einer Reihe von Arbeiten²⁾ dargelegt, dass man mit Hilfe von Untersuchungen über Verteilungsgleichgewichte an Ionenaustauschern quantitative Aussagen über die Bindung von Metallionen an organische Komplexbildner machen kann. Hierbei wird zunächst unter bestimmten, konstant gehaltenen Versuchsbedingungen die Verteilung K_v^0 des zu untersuchenden Metallions auf Ionenaustauscher (IA) und Lösung bestimmt (1),

$$K_v^0 = [\text{Me}^{2+}]_{\text{IA}} / [\text{Me}^{2+}]_{\text{Lös}} \quad (1)$$

und alsdann die Verteilung K_v in Gegenwart eines Komplexbildners R gemessen. Unter der Annahme der Komplexbildungsreaktion (2)



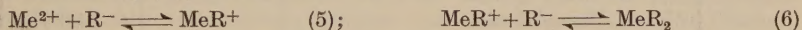
$$K = [\text{MeR}_n^{2+}] / [\text{Me}^{2+}] [\text{R}]^n \quad (3)$$

ergibt sich dann für die gesuchte Stabilitätskonstante K (3) die Beziehung (4):

$$K = [(K_v^0 / K_v) - 1] / [\text{R}]^n \quad (4)$$

Die von *Schubert* untersuchten Komplexbildner – biochemisch interessante Di- und Tricarbonsäuren³⁾ – bilden elektrisch neutrale oder negativ geladene Komplexe und treten somit nicht in ein Verteilungsgleichgewicht mit dem Kationenaustauscher.

Wir interessierten uns in der vorliegenden Arbeit für das Komplexbildungsvermögen von Verbindungen RH, die mit Schwermetallionen in 2 Stufen unter Ausbildung von Acidokomplexen reagieren können (5), (6), wobei der in der ersten Stufe gebildete 1:1-



Komplex MeR^+ eine positive Ladung trägt und damit die Möglichkeit zu diskutieren ist, dass diese komplexe Partikel ebenfalls in die IA-Phase eintritt. Es zeigte sich jedoch, dass bei der Verwendung von Dowex 50 mit einem Vernetzungsgrad DVB 8% infolge des Siebeffektes eine Reaktion von MeR^+ mit dem Ionenaustauscher zu vernachlässigen war.

Entsprechend den beiden Stufen (5) und (6) ist die Reaktion durch 2 Stabilitätskonstanten k_1 und k_2 (7), (8) zu beschreiben.

$$k_1 = [\text{MeR}^+] / [\text{Me}^{2+}] [\text{R}^-] \quad (7); \quad k_2 = [\text{MeR}_2] / [\text{MeR}^+] [\text{R}^-] \quad (8)$$

²⁾ *J. Schubert*, J. phys. and Colloid Chemistry **52**, 340 (1948); *J. Schubert*, E. R. Russel & L. S. Myers, J. biol. Chemistry **185**, 387 (1950).

³⁾ *J. Schubert & A. Lindenbaum*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3529 (1952).

Für die Konzentration des komplex gebundenen Me^{2+} ergibt sich dann die Beziehung (9).

$$[\text{Me}^{2+}]_{\text{geb}} = [\text{Me}^{2+}]_{\text{tot}} - [\text{Me}^{2+}]_{\text{Lös}} - [\text{Me}^{2+}]_{\text{IA}}, \quad (9)$$

worin $[\text{Me}^{2+}]_{\text{tot}}$ vorgegeben ist, $[\text{Me}^{2+}]_{\text{IA}}$ experimentell bestimmt wird und $[\text{Me}^{2+}]_{\text{Lös}}$ aus K_v^0 (1) berechnet werden kann. $[\text{Me}^{2+}]_{\text{geb}}$ verteilt sich auf die Komplexe MeR^+ und MeR_2 , und so ergibt sich durch Substitution von $[\text{MeR}^+]$ und $[\text{MeR}_2]$ aus (7) und (8):

$$[\text{Me}^{2+}]_{\text{geb}} = k_1[\text{Me}^{2+}][\text{R}^-] + k_1 k_2 [\text{Me}^{2+}][\text{R}^-]^2. \quad (10)$$

Durch Auswertung von mindestens 2 Verteilungsmessungen mit verschiedener $[\text{R}^-]$ können die Grössen k_1 und $k_1 k_2$ mit Hilfe der Gleichung (10) bestimmt werden.

Die in Tab. 1 zusammengestellten Resultate, die mit bereits untersuchten Komplexbildnern erhalten wurden, belegen die Brauchbarkeit der Methode.

Tabelle 1.

Komplexbildner	Metallion	log k_1		log $k_1 k_2$	
		W. & F.	Lit.-Werte	W. & F.	Lit.-Werte
Glycin	Cu^{2+}	8,1	8,2 ⁴⁾	15,0	15,2 ⁵⁾
Glycyl-glycin . .	Cu^{2+}	6,7	6,0 ⁶⁾	10,7	11,7 ⁶⁾ 9,1 ⁷⁾
Glycin	Mn^{2+}	3,2	3,4 ⁶⁾	5,7	5,5 ⁸⁾
α -Picolinsäure .	Mn^{2+}	3,6	3,4 ⁹⁾	4,6	—

Im Hinblick auf eine Bestimmung des Komplexbildungsvermögens von Penicillin und verwandten Strukturen untersuchten wir in der Folge das Verhalten von acylierten Aminosäuren gegenüber Cu^{2+} . Die Resultate dieser Untersuchungen sind in Tab. 2 zusammengestellt:

Tabelle 2.

Komplexbildner		log k_1	log $k_1 k_2$
I	Phenylalanin	—	14,9 ⁸⁾
II	N-Acetylphenylalanin	2,2	—
III	Alanin	8,5 ⁶⁾	15,4 ⁶⁾
IV	N-Benzoylalanin	1,5	—
V	DL-Pipecolinsäure	7,7	14,2
VI	N-Benzoyl-DL-pipecolinsäure .	1,8	—
VII	Picolinsäure	5,6 ₅	9,1
VIII	6-Methylpicolinsäure	5,6 ₀	8,9

⁴⁾ J. Bjerrum, Chem. Rev. **46**, 481 (1950).

⁵⁾ R. M. Keefer, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2329 (1946).

⁶⁾ C. B. Monk, Trans. Farad. Soc. **47**, 297, 285 (1951).

⁷⁾ H. Dobbie & W. O. Kermack, Biochem. J. **59**, 240 (1955).

⁸⁾ A. Albert, Biochem. J. **46**, Proc. of Soc. XXXIX (1950).

⁹⁾ A. Weiss, S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. **38** 263 (1955).

Aus den Messresultaten mit den drei Verbindungspaares I–VI geht eindeutig hervor, dass Acylierung der basischen Funktion in der Aminosäure einen beträchtlichen Abfall des Komplexbildungsvermögens zur Folge hat. Immerhin zeigen die Verbindungen II, IV und VI noch ein messbares Bindungsvermögen für Cu^{2+} . Am Beispiel der 6-Methylpicolinsäure (VIII) untersuchten wir die Möglichkeit der sterischen Hinderung einer dem Donator-Atom benachbarten Methylgruppe. Entsprechend der Abnahme der Basizität des Ringstickstoffs ($\text{pK}_{\text{NH}} = 5,6$ bzw. $5,5$) ist eine sehr geringe Abnahme des Komplexbildungsvermögens festzustellen. Die sterischen Verhältnisse scheinen demnach für H^+ wie für Cu^{2+} den gleichen, und zwar nicht einen sehr starken, Einfluss zu haben.

Experimentelles.

Messungen: Käuflicher IA Dowex 50 mit 8% DVB wurde zunächst in Wasser gewaschen und auf einer Säule mit 5-proz. HCl vollständig in die Acidoform übergeführt, um eventuell noch vorhandene Metallionen zu eluieren. Darauf wurde der IA durch Aufschlämmung in 5-proz. NaOH in das Na-Salz übergeführt, mit 0,1-n. NaCl gewaschen, filtriert und bei 60° an der Luft getrocknet. Zur Durchführung der Messungen wurde die für die erwünschte Konzentration benötigte Menge Komplexbildner in einen 250-cm^3 -Masskolben eingewogen, mit 25 cm^3 einer 1-n. NaCl-Lösung, 25 cm^3 eines $1,2 \cdot 10^{-1}$ -n. Acetatpuffers (pH 5,5) sowie einem der erwünschten $[\text{Cu}^{2+}]$ entsprechendes Volumen einer 10^{-3} -m. CuSO_4 -Lösung versetzt, das Ganze mit H_2O aufgefüllt und der pH-Wert mit konz. Säure bzw. Base potentiometrisch auf 5,5 eingestellt. Von dieser Lösung wurden zwei Proben von 100 cm^3 mit 500 mg des nach der oben beschriebenen Vorschrift zubereiteten IA in einer 200-cm^3 -Polyäthylenflasche drei Std. geschüttelt.

Bei den Messungen mit Mn^{2+} arbeiteten wir mit 200 mg IA in 10^{-2} -m. Veronalpuffer vom pH 7, da es sich zeigte, dass Mn^{2+} von der IA-Phase stärker beansprucht wird als Cu^{2+} . $[\text{Me}^{2+}]_{\text{tot}}$ bewegte sich zwischen 10^{-5} und 10^{-4} . Bei Verbindungen mit starkem Komplexbildungsvermögen wie Picolinsäure war $[\text{RH}]_{\text{tot}}$ in der Größenordnung von 10^{-4} und bei Verbindungen mit geringerem Komplexbildungsvermögen in der Größenordnung von 10^{-2} .

Nach Einstellung des Gleichgewichts wurde der IA auf Glaswatte filtriert und mit wenig 0,1-n. NaCl ausgewaschen. Zur Eluierung der IA-Phase wurde in einem Becherglas viermal mit HCl (1:1) gewaschen, die vereinigten Eluate mit 50-proz. NaOH neutralisiert und auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. In dieser Lösung wurde die Konzentration der eluierten Me^{2+} spektrophotometrisch bestimmt, Cu^{2+} nach Umsetzung mit Na-Diäthylthiocarbamat¹⁰) und Mn^{2+} nach Oxydation mit Kaliumperjodat zu Permanganat¹¹).

Die gemessenen Werte sind scheinbare Gleichgewichtskonstanten. Die Temperatur betrug bei allen Messungen $22^\circ \pm 2^\circ$. Für alle Versuche wurde IA-Wasser verwendet.

Präparate. DL-Pipecolinsäure-äthylester: Eine Lösung von 10 g Picolinsäure-äthylester in 180 cm^3 abs. Dioxan wurde mit 4 g Raney-Nickel¹²) im Schüttelautoklaven mit Glaseinsatz bei 150° und 250 Atm. hydriert, die Reaktionslösung vom Katalysator abgetrennt und im Vakuum destilliert. Man erhielt $7,1\text{ g}$ (68%) DL-Pipecolinsäure-äthylester als farbloses Öl vom Sdp. $88\text{--}89/11\text{ mm}^{13}$).

DL-Pipecolinsäure¹⁴) erhielten wir durch Hydrierung von Picolinsäure in Eisessig mit PtO_2 als Katalysator¹⁵).

¹⁰) E. B. Sandell, Colorimetric Determination of Traces of Metals, New York 1944, p. 221.

¹¹) E. B. Sandell, l. c. ¹⁰), p. 312.

¹²) H. Adkins & L. W. Covert, J. Amer. chem. Soc. **54**, 4116 (1932).

¹³) R. Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 390 (1896): $107^\circ/20\text{ mm.}$

¹⁴) C. M. Stevens & B. Ellmann, J. biol. Chemistry, **182**, 75 (1950).

¹⁵) Org. Synth., coll. vol. I, 463 (1941).

N-Benzoyl-DL-pipecolinsäure: Eine Lösung von 5 g DL-Pipecolinsäure-äthylester in 20 cm³ Chloroform wurde in der Kälte tropfenweise mit 2,3 g frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Nach kurzer Zeit wurde das gallertig ausgefallene DL-Pipecolinsäure-äthylester-hydrochlorid abfiltriert und mit Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit weiteren 50 cm³ Chloroform versetzt und unter Zugabe von Eis mit verd. HCl, verd. NaOH und H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand, N-Benzoyl-DL-pipecolinsäure-äthylester, wurde 20 Min. mit 10 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt; dann wurde mit verd. HCl angesäuert, mit Essigester extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrte nach einiger Zeit und wurde aus Benzol-Ligroin umkristallisiert: 2,9 g (40%) N-Benzoyl-DL-pipecolinsäure vom Smp. 130–131°.

C₁₃H₁₅O₃N Ber. C 66,93 H 6,48 N 6,01% Gef. C 66,76 H 6,37 N 6,16%

Der Direktion der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, die uns in ihren Laboratorien die Durchführung von Druckhydrierungen ermöglichte, möchten wir auch an dieser Stelle unsern Dank aussprechen.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (*E. Thommen*).

SUMMARY.

Complex formation of substituted amino acids with Cu²⁺ has been studied by use of ion exchangers. Acylation of the amino group results in a heavy decrease of coordination tendency.

Über das Komplexbildungsvermögen von Penicillin

Der Strukturtypus des Penicillins (I) ist – vom Standpunkt der Metallchelate-Bildung (Ia) aus betrachtet – derjenige eines acylierten Dipeptids, dessen räumliche Konfiguration durch das bicyclische System z. T. fixiert ist. Über das Metallbindungsvermögen von acylierten Dipeptiden und acylierten Aminosäuren war bisher wenig bekannt.

In einer vorausgegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir über das Cu^{2+} -Bindungsvermögen von acylierten Aminosäuren berichtet. Es wurde gegenüber den freien Aminosäuren ein noch messbares, aber stark erniedrigtes Komplexbildungsvermögen beobachtet. Auch im Glycylglycin kann, wie die Untersuchungen von *S. P. Datta & B. R. Rabin*²⁾ gezeigt haben, der Stickstoff der Amidgruppe sich gegenüber Cu^{2+} noch als Ligand betätigen.

Der pK-Wert des Thiazolidin-Ringstickstoffs ist in der 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (II) zu 6,0 und in der Benzylpenicilloinsäure (III) zu 5,3 bestimmt worden³⁾. In der β -Lactam-Ringkonfiguration des Benzylpenicillins (I) hat der Ringstickstoff seine basischen Eigenschaften gegenüber H^+ verloren. Wie in acylierten Aminosäuren ist sicher $\text{pK}_{\text{NH}} < 2$. In welcher Weise die andern Struktur-faktoren beim Penicillin die Komplexbildung beeinflussen, war nicht vor auszusehen.

Zu erwähnen ist noch, dass nach *H. Malissa*⁴⁾ Penicillin mit einer Reihe von Metallionen in saurer Lösung Fällungen ergibt, die jedoch, da unter den angewendeten Bedingungen Penicillin nicht beständig ist, als Salze von Hydrolyse- oder Umlagerungsprodukten aufzufassen sein dürften.

Um eine Komplexbildung beim Penicillin zu ermitteln, war es demnach zuerst erforderlich, durch Kontrollversuche festzustellen, unter welchen Bedingungen eine Komplexbildung mit dem intakten Penicillin der Messung zugänglich gemacht werden kann.

Je nach dem pH der Versuchslösung war Verseifung zu Penicilloinsäure (III) oder Umlagerung zu Penillsäure (IV) zu erwarten, die beide – im Gegensatz zu Penicillin selbst – eine auch gegenüber

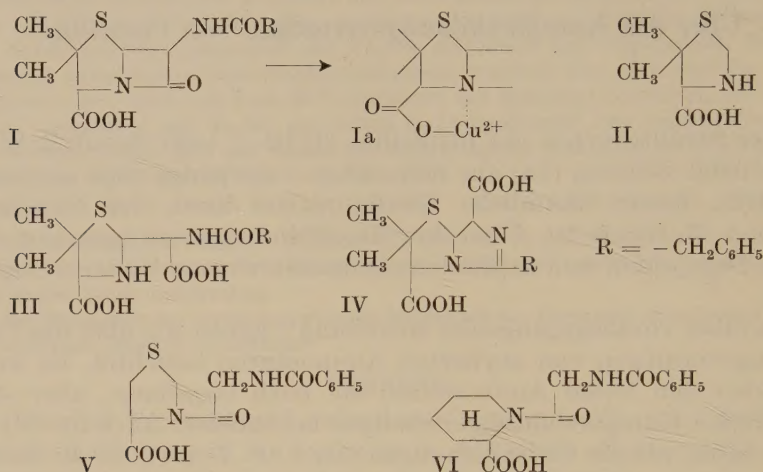
¹⁾ *A. Weiss & S. Fallab*, *Helv.* **50**, 576 (1957).

²⁾ *Trans. Farad. Soc.* **52**, 1117 (1956).

³⁾ *H. T. Clarke, J. R. Johnson & R. Robinson*, *The Chemistry of Penicillin*, Princeton 1949, p. 417.

⁴⁾ *Mikrochem.* **38**, 120 (1951).

Protonen basische Haftstelle besitzen. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, den Verlauf dieser Reaktionen auf titrimetrischem Wege zu verfolgen.



Wir untersuchten das Verhalten des K-Salzes von Penicillin G in 0,1-n. KCl-Lösung und fanden, dass auch in Gegenwart von Cu^{2+} nach drei Std. noch mindestens 99% der unveränderten β -Lactam-ringstruktur vorlag.

Wir haben in der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ über eine Methode zur Ermittlung vom Komplexstabilitätskonstanten mit Hilfe von Ionenaustauschern berichtet, die mit einer Reihe von Komplexbildnern von geringerem Komplexbildungsvermögen noch gute Ergebnisse gezeitigt hat.

In Tab. 1 sind die mit dieser Methode ermittelten Komplexstabilitätskonstanten der Verbindungen I, II, V und VI zusammengestellt.

Tabelle 1.

Komplexbildner		$\log k_1$	$\log k_1 k_2$	pK_{COOH}
I	Penicillin G	4,8	7,1	2,8
II	5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure	4,4	8,7	1,6
V	N-Hippuryl-thiazolidin-4-carbonsäure.	1,8	—	3,9
VI	N-Hippuryl-pipecolinsäure	2,1	—	3,5

Auffallend ist, dass Penicillin, dessen Ringstickstoff H^+ nicht bindet, im Cu^{2+} -Bindungsvermögen der 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (II) — einer Verbindung mit stark basischem unsubstituiertem Ringstickstoff — gleichkommt. Die Verbindungen V und VI, in denen der Ringstickstoff den Hippuryl-Rest trägt, zeigen ein wesentlich geringeres Cu^{2+} -Bindungsvermögen.

Diese Resultate bestätigen die Auffassung von R. B. Woodward⁵⁾, wonach im β -Lactamring eine Blockierung der für die Amidstruktur charakteristischen Resonanz auftritt. Das für die koordinative Bindung wichtige Elektronenpaar liegt damit vorwiegend am Stickstoff.



Eine Beziehung zwischen der Dissoziationskonstanten der Carboxylgruppe und der Komplexstabilitätskonstanten – wie in andern Verbindungsreihen⁶⁾ – lässt sich hier nicht finden.

Von den Verbindungen II, V und VI, die in gewissem Masse dem Penicillin G strukturverwandt sind, zeigte einzig die 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (II) eine gewisse biologische Aktivität⁷⁾.

Experimentelles.

Die pK-Werte der Verbindungen I–VI entnahmen wir z. T. der Literatur und z. T. – wenn nichts Besonderes vermerkt ist – ermittelten wir sie durch potentiometrische Titrationen in 0,1-n. KCl-Lösung mit 0,1-n. HCl bzw. 0,1-n. NaOH.

Zur Ermittlung der Hydrolyseempfindlichkeit der β -Lactam-Struktur titrierten wir eine Lösung des Kaliumsalzes von Penicillin G in 0,1-n. KCl einmal neutral und dann unter Zusatz von 2 Äquivalenten HCl. Nach 3stünd. Schütteln ergab sich im ersten Fall ein pH-Verlauf, der identisch war mit einer Nulltitration von 0,1-n. KCl mit 0,1-n. NaOH. In saurer Lösung hingegen war nach drei Std. vollständige Umlagerung zu Penillsäure (IV) erfolgt, was in der pH-Titration die Entstehung eines neuen Puffergebietes bei pH 7,5 zur Folge hat. Nach 7,5-stünd. Schütteln in 0,1-n. KCl zeigte die Titrationskurve eine Abweichung von der Nullkurve, die der Umlagerung von ca. 1% des ursprünglichen Penicillins G entspricht. Ein Zusatz von 1 Äquiv. CuSO_4 in neutraler Lösung hatte im 3stünd. Schüttelversuch keinen Einfluss.

Die log k-Werte (Tab. 1), die die Stabilität der gebildeten Chelate wiedergeben, bestimmten wir nach der in der vorausgegangenen Mitteilung beschriebenen Methode¹⁾.

N-Hippuryl-DL-pipecolinsäure (VI). 6 g DL-Pipecolinsäure-äthylester¹⁾ vom Sdp. 93°/13 mm in 25 cm³ abs., über P_2O_5 dest. Chloroform wurden unter Eiskühlung portionenweise mit 3,8 g Hippurylchlorid⁸⁾ versetzt und 3 Std. bei 20° stengelassen. Nach einiger Zeit bildete sich ein voluminöser Niederschlag von DL-Pipecolinsäure-äthylester-hydrochlorid. Nach Zugabe von 25 cm³ Chloroform wurde im Scheidetrichter mit verd. Sodalösung und verd. HCl ausgeschüttelt, mit Eiswasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Chloroform abdestilliert.

Der ölige Rückstand wurde während ca. 20 Min. mit 15 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt, bis eine klare Lösung entstanden war. Nach Ansäuern mit verd. HCl wurde viermal mit 40 cm³ Essigester extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,7 g (38%), Smp. 143–145°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 62,05 H 6,25 N 9,65% Gef. C 61,94 H 6,41 N 9,81%

⁵⁾ Vgl.³⁾, p. 421.

⁶⁾ M. Calvin & K. W. Wilson, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2003 (1945); M. Calvin & R. H. Bailes, *ibid.* **68**, 949 (1946).

⁷⁾ R. Neher, A. Wettstein & K. Miescher, Helv. **29**, 1827 (1946). In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass die Wirkung von Penicillin in Gegenwart von Co^{2+} verstärkt ist; siehe z. B. R. S. Young, Science Progress **44**, 16 (1956).

⁸⁾ S. Levin, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1382 (1954).

K-Salz von Penicillin G, 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (II) und N-Hip-puryl-thiazolidin-4-carbonsäure (V) wurden uns in freundlicher Weise von der *CIBA Aktiengesellschaft* zur Verfügung gestellt, wofür an dieser Stelle den Herren Dr. K. *Miescher* und Dr. A. *Marxer* bestens gedankt sei. Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. *Gysel*). Für die Durchführung der biologischen Prüfung der Verbindung VI danken wir der pharmakologischen Abteilung der *CIBA Aktiengesellschaft*.

Den Herren J. *Hostýnek* und H. P. *Müller* danken wir für ihre Mithilfe bei den Verteilungsmessungen an Ionenaustauschern.

SUMMARY.

Penicillin has been found to chelate Cu^{2+} although the chelating power of corresponding acylated aminoacids is very small. For comparison, the capacity of binding Cu^{2+} of a few structural analogues of penicillin has been determined by an ion exchange method described in a previous publication.

Curriculum vitae

Ich, Anton Weiss, von Basel, wurde am 28. Juni 1927 als Sohn des Wilhelm Weiss, Buchhalter, und seiner Gattin Marguerite geb. Fellmann, in Basel geboren.

Ich besuchte in Basel von 1934–1942 die Primar- und Realschule und trat anschliessend ins Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über. Die Maturitätsprüfung bestand ich im Sommer 1947 im Kollegium Maria Hilf in Schwyz.

Im Wintersemester 1947/48 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel mit Chemie als Hauptfach, Mineralogie, Physikalische Chemie und Physik als Nebenfächern.

Ich besuchte das anorganisch-chemische Praktikum unter Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer und bestand im März 1950 das anorganische und analytische Vorexamen. Vom Wintersemester 1950/51 bis zum Wintersemester 1952/53 absolvierte ich das Organisch-chemische Praktikum unter Leitung von Herrn Prof. Reichstein und im Sommersemester 1953 das Farbstoffpraktikum unter Leitung von Herrn Prof. Wizinger. Im November 1953 bestand ich das organisch-chemische Vorexamen bei den Herren Professoren Grob und Brenner und im Dezember des gleichen Jahres das Vorexamen in Farbstoff-Chemie bei Herrn Prof. Wizinger.

Im Winter 1953 begann ich die vorliegende Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer und beendete sie im Sommer 1956.

Während meiner Dissertation war ich als Assistent im quantitativ-analytischen Praktikum tätig. In dieser Zeit habe ich mich an zwei Arbeiten über papierchromatographische Bestimmungsmethoden von Kationen (vgl. *Helv. chim. acta* 35, 1588; 37, 1253) beteiligt. In den Semesterferien des Jahres 1950 arbeitete ich während 3 Monaten in den Laboratorien für Papierfärberei der Firma Sandoz A.G.

Während meiner Studien besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten M. Brenner, H. Erlenmeyer, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn, M. Reinhard, T. Reichstein, E. Schlittler und R. Wizinger. Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken.

Meinen besonderen Dank spreche ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer, für seine wertvollen Ratschläge und sein stetes Wohlwollen aus. Auch Herrn P. D. Dr. S. Fallab danke ich für sein Interesse und für seine Ratschläge.

